

Svår sepsis och septisk chock kräver omedelbart omhändertagande

BENGT GÄRDLUND, docent, överläkare, infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
bengt.gardlund@karolinska.se
JONAS CRONQVIST, överläkare, infektionskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
PER FOLLIN, docent, överläkare, smittskyddssektionen, Västra Götalandsregionen

MIA FUREBRING, med dr, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
PATRIK GILLE-JOHNSON, bitr överläkare, infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
JAN SJÖLIN, professor, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Svår sepsis och septisk chock är akuta tillstånd som kräver snabb handläggning (Fakta 1). Svår sepsis innebär en infektionsutlöst systemreaktion som leder till hypotoni, hypoperfusion (laktacidosis) och/eller ett eller flera sviktande organsystem (respiratorisk, renal, hematologisk, cerebral eller hepatisk svikt). Septisk chock, som är den allvarligaste formen av svår sepsis, definieras som kvarstående hypotoni trots adekvat vätsketillförsel i kombination med tecken på hypoperfusion eller organsvikt.

För mer detaljerade kriterier för svår sepsis och septisk chock, se artikeln av Lars R Ljungström et al i detta nummer av Lakartidningen.

Vikten av snabbt omhändertagande

I en rad stora kohortstudier har visats att fördröjd eller inadekvat initial antibiotikabehandling leder till kraftigt ökad dödlighet vid sepsis.

En betydelsefull studie som illustrerar vikten av snabb och adekvat antibiotikabehandling vid septisk chock publicerades 2006 av Kumar et al [1]. De hade studerat 2 154 patienter med septisk chock och konstaterat att de första timmarna är avgörande för utgången. Om adekvat antibiotikabehandling gavs inom 1 timme från det att den septiska chocken konstaterats var överlevnaden 80 procent. Vid fördröjd antibiotikabehandling ökade mortaliteten med nära 8 procent för varje timme under de första 6 timmarna. Tid till insatt adekvat antibiotikabehandling var den viktigaste prediktorn för mortalitet.

»Den kliniska bilden kan vara mycket varierande, och vikten av skyndsamt handläggning är inte alltid uppenbar ...«

Fakta 1

Principer för handläggning
Septisk chock är ett medicinskt katastroftillstånd, som ska omhändertas med högsta prioritet. Insättning av antibiotika får inte fördröjas av logistiska skäl eller av provtagning och

undersökningar som inte påverkar beslut om behandling. Adekvata odlingsprov ska ha tagits och antibiotikabehandling påbörjats inom högst 1 timme efter ankomst till akutmottagning eller identifiering på vårdavdelning.

Att förstå att en patient har en livshotande infektion kan vara svårt. Den kliniska bilden kan vara mycket varierande, och vikten av skyndsamt handläggning är inte alltid uppenbar, och även i de fall där diagnosen misstänks tidigt blir behandlingen ibland inte optimal.

Vårdprogram för att förbättra initialt omhändertagande

Patienter med svår sepsis kan bli liggande i flera timmar utan adekvat behandling på grund av felprioriteringar på akutmottagningen, i väntan på onödiga prov och undersökningar, i väntan på bedömningar av kollegor inom andra specialiteter eller av andra organisatoriska skäl. I andra fall kan antibiotika ha ordinerats tidigt men på grund av hög arbetsbelastning eller logistiska skäl inte givits förrän långt senare. När man studerar följsamheten till evidensbaserade riktlinjer för omhändertagandet av patienter med livshotande infektioner blir man ofta förvånad över hur lång tid som i själva verket kan förflyta från ankomsten till akutmottagningen och till dess adekvat behandling är given [2-5].

I ett försök att förbättra det initiala omhändertagandet av patienter med allvarliga sepsistillstånd har en programgrupp på uppdrag av Infektionsläkarföreningen arbetat fram ett vårdprogram avsett som en vägledning för att snabbare uppmärksamma tillståndet, ställa diagnos och sätta in adekvat behandling. Vårdprogrammet berör i första hand vuxna patienter på akutmottagningar och vårdavdelningar – inte behandling av svår sepsis inom intensivvården.

Denna artikel är ett kort sammandrag av dokumentet, som finns tillgängligt i sin helhet på Infektionsläkarföreningens webbplats <<http://www.infektion.net>>.

Att misstänka svår sepsis

I typiska fall är diagnosen inte så svår att misstänka: anamnes med hög feber, frossa, kliniska tecken på tex pneumoni eller pyelit och med påverkade vitalfunktioner. Det är lättare att det blir fel när man har en osäker anamnes och undersöker

Sammanfattat

Svår sepsis och septisk chock är livshotande tillstånd som kräver omedelbart omhändertagande.

Dessa tillstånd måste prioriteras på liknande sätt som akut hjärtinfarkt eller multi-trauma och snabbt identifieras både på akutmottagning och inom slutenvården.

Under det första vårddygnet kan tillståndet försämrast hastigt, och även efter den initiala behandlingen ska pa-

tientens vitalparametrar följas, bedömas och stämmas av mot uppsatta behandlingsmål.

Fall av svår sepsis och septisk chock förekommer inom så gott som alla medicinska och kirurgiska specialiteter. **Det krävs ökad kunskap** inom hela sjukvården om vikten av skyndsamt vid misstänkt svår sepsis och ökad medvetenhet om hur skiftande den kliniska bilden kan te sig.

■ fakta 2

Vanliga fallgropar som kan fördröja identifiering av patienter med svår sepsis

- En ofullständig anamnes kan leda till felaktig behandling.
- Feber förekommer inte alltid, och öröntermometrar är opålitliga.
- Diarré och kräkningar är vanliga symtom vid sepsis och kan misstolkas som gastroenterit.
- Diffusa eller lokala smärttillstånd, t ex buksmärter, är vanliga vid sepsis och kan vara det patienten söker för.

- Fallskador eller »funnen på golvet« är många gånger sekundärt till sepsis, särskilt hos äldre.
- Konfusion/mental påverkan vid sepsis misstolkas ibland som stroke, speciellt hos äldre.
- Hos patient med tidigare genomgången stroke kan eventuella sequelae accentueras vid sepsis och misstolkas som påspädning av stroke.

t ex en äldre, feberfri patient med takypné och påverkat medvetande.

Systematisk kontroll av vitalparametrar har blivit allt vanligare inom slutenvården under senare år. Många svenska akutmottagningar har infört sk triage, där man använder sig av vitalparametrar med angivna gränsvärden för att sortera patienterna till rätt prioritetsgrupp. Parallellt med detta införs på många sjukhus MIG (mobil intensivvårdsgrupp); uppgiften för MIG är att tidigt bedöma och medverka i behandlingen på vårdavdelningen av patienter med svikt i vitala funktioner.

De kriterier som används för triage och för att kontakta MIG varierar något, men gemensamt är fysiologiska förändringar inom andning, blodtryck, puls och medvetandegrad. Ett antal system för bedömning av vitalparametrar är i bruk; här kan särskilt nämnas BAS 90-30-90; en svensk modell för att identifiera svårt sepsissjuka patienter på akutmottagningar och vårdavdelningar. Modellen har lanserats av infektionskliniken i Skövde och fokuserar på förekomsten av antingen systoliskt blodtryck <90 mm Hg, andningsfrekvens >30/min eller syrgassaturation <90 procent.

Triagesystemen är inte specifikt designade för att identifiera patienter med sepsis, och specificiteten för svår infektion är låg. Systemen tjänar dock syftet att identifiera patienter med sviktande vitalfunktioner, varibland patienter med svår

■ fakta 3

Rekommenderade blodprov för akutanalys vid misstanke om svår sepsis

Arteriell blodgas med laktat
PK/INR, APTT, TPK

Hb, EVF, LPK, CRP
Na, K, kreatinin
Bilirubin, ALP, ASAT, ALAT
P-glukos

sepsis eller septisk chock kan finnas. Misstanke om sepsis bör finnas med från början som en differentialdiagnos vid bedömningen av en svårt sjuk patient. I Fakta 2 finns exempel på vanliga fallgropar som kan leda till att patienter med sepsis inte blir optimalt omhändertagna.

Tabell I redovisar programgruppens värdering av vilka vitalparametrar som utgör varningstecken för svår sepsis och septisk chock. Den är avsedd att vara ett stöd för vårdpersonal som bedömer patienter med misstänkt sepsis. Gruppens rekommendation är att dessa parametrar mäts och dokumenteras på alla patienter med misstänkt infektion, eller helt enkelt alla akutpatienter, dels vid ankomsten till sjukhus, dels vid upprepade tillfällen under det första vård dygnet. Det är angeläget att betona andningens centrala betydelse vid misstänkt sepsis, och påverkan på andningen är ett tidigt och vanligt tecken på svår sepsis. Andningspåverkan definierad som andningsfrekvens >20/min eller saturation <90 procent är prognostiskt ogynnsam för patienter med misstänkt sepsis [6].

Identifiering av patienter med svår sepsis

Anamnesen är mycket viktig. Speciellt uppgift om bla feber, frossa, diarré, smärta, fokala symtom mm liksom duration och frekvens ger viktiga ledtrådar. Om patienten inte kan redogöra för sig, kan det löna sig att söka kontakt med andra uppgiftslämnare i patientens närhet. Ett väl genomfört status med iakttagande av vitalparametrar kan ge en uppfattning om i vilket stadium av sjukdomen patienten befinner sig och vilken infektion som varit utlösande. Rekommenderad rutinprovtagning vid misstänkt svår sepsis framgår av Fakta 3. De erhållna svaren är pusselbitar, varningstecken och hjälp i bedömningen av patienten, men det finns inget enskilt blodprov som är diagnostiskt.

Vi vill speciellt betona vikten av arteriell blodgasanalys vid misstanke om svår sepsis eller septisk chock. Vid allvarliga septiska tillstånd ses som regel uttalad metabol acidosis (basöverskott ≤-5 mmol/l), vilken i typfallet delvis kompenseras

TABELL I. Värdering av fysiologiska parametrar vid sepsis hos vuxna. (GSC = Glasgow coma scale; RLS = Reaction level scale.)

	Varningstecken	Allvarligt tecken	Mycket allvarligt tecken
Andning (luftandning):			
Saturation	<95 procent	<90procent	<87 procent <90 procent med syrgas
p _a O ₂	<10 kPa	<8 kPa	<7 kPa
Andningsfrekvens	>20/min	>25/min	>30/min
Blodtryck/puls:			
Systoliskt	<100 mm Hg	<90 mm Hg	<90 mm Hg trots vätskebolus
Medelartärtryck	<75 mm Hg	<70 mm Hg	<70 mm Hg trots vätskebolus
Sinusrytm	>90/min	>110/min	>130/min
CNS:			
Medvetandenivå	Desorientering	Motorisk oro	Sänkt medvetande
GCS	14		≤13
RLS-85	2		≥3
Temperatur		<36 °C	
Urinproduktion		<0,5 ml/kg/h	<0,5 ml/kg/h trots vätskebolus

■ fakta 4

Rekommenderade behandlingsmål över tid

- Behandlingsmål inom 1 timme efter påbörjad behandling:
 - Medelartärtryck ≥ 65 mm Hg eller systoliskt blodtryck ≥ 90 mm Hg
 - Saturation ≥ 93 procent
- Behandlingsmål inom 6 timmar efter påbörjad behandling:
 - Urinproduktion $\geq 0,5$ ml/kg/h (utan diuretika)
 - Sjunkande laktatnivå
- Behandlingsmål inom 24 timmar efter påbörjad behandling:
 - Normaliserad andningsfrekvens
 - Normaliserad hjärtfrekvens

av ökad koldioxidutvädring och sänkt $p_a\text{CO}_2$. Bestämning av laktat i artärblod utgör ett värdefullt komplement till blodgasanalysen. Ett förhöjt värde kan indikera otillräcklig vävnads-genomblödning (hypoperfusion) och är ett allvarligt tecken. Laktatförändringen under de första 6 timmarnas sepsisbehandling har visat sig vara en stark prognostisk markör [7].

Innan antibiotika ges ska prov för minst en blododling (aerob + anaerob) tas och om möjligt prov för urinodling. Att säkra en urinodling får inte fördröja insättandet av antibiotika – vid svår sepsis eller septisk chock ges antibiotika direkt även om patienten inte kunnat lämna urinprov eller om man inte finner urin i blåsan vid katetrisering. Klinisk bedömning kan ge misstanke om fokus för infektionen, vilket styr övrig mikrobiologisk provtagning. Det är en fördel om även dessa prov tas innan antibiotika ges, men det är inte nödvändigt.

Behandling

Antibiotika. Antibiotika ska vid svår sepsis ges utan onödig fördröjning. För patienter som kommer in via akutmottagningen ska antibiotika ordineras och ges på akutmottagningen. För patienter där röntgenundersökningar anses behövas akut ska antibiotika ges innan. Antibiotikavalet bör grundas på de misstankar om diagnos och sannolikt infektionsfokus som framkommit vid anamnes och klinisk undersökning av patienten, och man har då att ta hänsyn till infektionens svårighetsgrad, underliggande sjukdomar, nyligen genomgången antibiotikabehandling, vårdtid på sjukhus och risk för multi-resistenta bakterier.

I vårdprogrammet <<http://www.infektion.net>> finns förslag om hur man bör resonera kring antibiotikaval och förslag om preparat och doseringar.

Samtidigt som snabb identifiering och tidigt insatt antibiotikabehandling kan vara livsavgörande måste vi i möjligaste mån undvika onödig antibiotikabehandling, eftersom all antibiotikabehandling driver uppkomst, selektion och spridning av resistent och svårbehandlade patogener. För patienter som inte uppvisar sviktande organfunktioner utan bara oklar feber eller CRP-stegring är det inte lika bråttom – där kan det i många fall vara klokt att avvakta resultatet från prov och undersökningar innan antibiotika sätts in.

Om man har satt in bred empirisk antibiotikabehandling på misstanke om svår sepsis, är det viktigt att man så snart man nått klinisk eller mikrobiologisk diagnos modifierar eller smalar av behandlingen; om infektion däremot har blivit en osannolik diagnos är det viktigt att antibiotikabehandlingen sätts ut. Adekvat mikrobiologisk diagnostik är därför en förutsättning. Att ordinera antibiotika vid misstänkt sepsis utan att först åtminstone ta prov för blododling är tyvärr alltför vanligt. Om patienten får adekvat empirisk antibiotikabe-

»Träffsäkerheten i det initiala antibiotikavalet är en fråga om kunskap. Det kan vara klokt att rådfråga infektionsspecialist...«

handling med korrekt dosering, sparas antibiotika och man slipper dubbla eller förlängda behandlingar i onödan.

Träffsäkerheten i det initiala antibiotikavalet är en fråga om kunskap. Det kan vara klokt att rådfråga infektionsspecialist vid osäkerhet [8, 9].

Behandlingstider ska hållas korta – vid t ex fekal peritonit där det underliggande kirurgiska problemet åtgärdats akut är längre antibiotikabehandling än 7 dagar inte motiverad. Om patientens tillstånd inte är tillfredsställande vid den planerade utsättningen av antibiotika, bör det föranleda en diagnostisk ansträngning snarare än en okritisk förlängning av antibiotikabehandlingen.

Vätska. Svår sepsis och septisk chock är associerade med både relativ och absolut hypovolemi. Adekvat tidig vätskebehandling är av största vikt vid handläggningen av patienter med sepsisorsakad hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mm Hg eller medelartärtryck < 65 mm Hg) eller hypoperfusion (P-laktat > 3 mmol/l alternativt > 1 mmol över övre normalgränsen eller basöverskott < -5 mmol/l) [10].

En initial vätskebolus ska ges utan dröjsmål, i tillräcklig mängd och tillräckligt snabbt: (500–)1 000 ml/30 min kristalloid vätska till vuxen [11]. Väljer man i stället kolloid lösning blir motsvarande infusionsmängder 300–500 ml/30 min.

Vätskeförlust kan ofta uppgå till flera liter men är som regel svår att bedöma utifrån statusfynd vid den initiala kliniska undersökningen och akuta laboratorievärden. I stället är det patientens respons på vätsketillförsel som blir vägledande för hur mycket och hur snabbt vätskan ska tillföras. Vanligen ges för lite vätska och för sakta.

Upprepad vätskebolus ska ges till dess cirkulationsmålen är uppfyllda. Utan tillgång till invasiv monitorering innefattar cirkulationsmålen adekvat blodtryck (systoliskt tryck > 90 eller medelartärtryck ≥ 65 mm Hg), normaliserad diures ($> 0,5$ ml/kg/h), god perifer cirkulation med normal hudfärg, hudtemperatur och kapillär återfyllnad samt framför allt sjunkande laktatnivå vid initialt förhöjda koncentrationer.

Syrgas. Syrgasbehandling är ofta indicerad vid svår sepsis. Vid måttlig hypoxi, SpO_2 (syrgasmättnad mätt med pulsoximeter) 91–95 procent, inleds behandlingen med 2–3 l O_2 via näsgrimpa, medan uttalad hypoxi, $\text{SpO}_2 < 90$ procent, behandlas med 5–15 l O_2 via ansiktsmask.

Målet för syrgasbehandlingen ska vara normaliserad saturation eller minst $\text{SpO}_2 > 93$ procent. Lägre värden får ofta accepteras hos patienter med underliggande lungsjukdom på grund av risken för koldioxidretention.

Övrigt. Ett viktigt behandlingsmål vid svår sepsis är att så snabbt som möjligt korrigera patientens laktacidosis. Kliniska studier har inte visat några positiva effekter av bufferttillförsel vid laktacidosis [12, 13]. Eftersom orsaken till den metabola acidosen är den septiska hypoperfusionen, normaliseras aci-

»Adekvat tidig vätskebehandling är av största vikt vid handläggningen av patienter med sepsisorsakad hypotoni...«

■ fakta 5

Indikationer för intensivvårdskontakt

- Cirkulatorisk indikation
Kvarstående hypotoni (systoliskt blodtryck <90 mm Hg eller medelartärtryck <65 mm Hg) efter vätskebehandling
- Metabol indikation
Oförändrad eller förvärrad laktacidosis efter 1–6 timmars behandling med vätska och syrgastillförsel
- Respiratorisk indikation
SpO₂ <90 procent och/eller andningsfrekvens >30/min vid 15 l O₂
- Annan organdysfunktion som motiverar intensivvårdskontakt:
Medvetandepåverkan, minskad urinproduktion och koagulopati

dosen som regel när cirkulation och respiration stabiliserats. Det saknas evidens för att öka diuresen med diuretika hos patienter med septisk njurpåverkan.

Det finns ingen indikation för steroider till patienter på akutmottagning eller vårdavdelning med undantag av patienter med känd binjurebarksinsufficiens och steroidbehandlade patienter, vilka kan behöva en ökning av steroiddosen i samband med allvarliga infektioner. Enligt gällande konsensus ges hydrokortison till patienter med septisk chock med terapivikt på vätskesubstitution och vasopressorbehandling; denna behandling är således aktuell endast på intensivvårdsavdelning.

Övervakning och uppföljning av den initiala behandlingen
Samhällsförvärvad septisk chock utvecklas som regel inom

■ fakta 6

Kvalitetsmål för omhändertagande av vuxna patienter med svår sepsis/septisk chock

- Fysiologiska parametrar (blodtryck, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, saturation och medvetandegrad) ska dokumenteras på alla patienter under ambulanstransport till akutmottagning.
- På akutmottagningen ska omedelbart vitalparametrar registreras på patienter med misstänkt svår infektion, och dessa patienter ska snarast bedömas av läkare.
- För patienter som redan är inlagda på sjukhus ska övervakningen organiseras så att de som utvecklar svår sepsis eller septisk chock identifieras utan fördröjning.
- I den initiala bedömningen av patient med svår sepsis ingår provtagning av arteriell blodgas och laktat.
- På patienter med svår sepsis ska inom 60 minuter efter ankomst till akutmottagning eller identifiering på vårdavdelning prov för blododling ha tagits och adekvat empirisk intravenös antibiotikabehandling ha satts in.
- Till patienter med hypotoni eller hypoperfusion ska kristalloid vätska ≥(500–)1000 ml (alternativt kolloid lösning ≥300–500 ml) ha givits inom 60 minuter efter ankomst till akutmottagning eller identifiering på vårdavdelning.
- Vid terapivikt på initial behandling ska patienten bedömas av intensivvårdsläkare avseende fortsatt omhändertagande på intensivvårdsenhet.
- Vid transport mellan och inom sjukhus ska patient som är cirkulatoriskt eller respiratoriskt instabil övervakas av personal med kompetens och möjlighet att åtgärda försämringar i tillståndet.

24 timmar efter ankomst till sjukhuset, oftast redan inom 6 timmar [14]. Under den kritiska tidsperioden bör blodtryck, andningsfrekvens, saturation, hjärtfrekvens, medvetandegrad och urinproduktion följas minst en gång per timme under de första 3–6 timmarna. Syftet med övervakning av patienter med svår sepsis är att kontrollera om uppsatta behandlingsmål nås (Fakta 4), hitta de patienter som försämras och tidigt identifiera de patienter som kan bli i behov av intensivvård. Det är viktigt att observera trender i mätvärden snarare än ett enskilt mätvärde.

De patienter som är i riskzon för intensivvård bör initialt övervakas minst 1 gång/halvtimme och helst kontinuerligt. Patienter som inte har uppfyllt behandlingsmålen innan de lämnar akutmottagningen bör övervägas för intensivvård. Om flyttning till intensivvårdsavdelning inte sker, ska de vårdas på avdelning med kunskap om och erfarenhet av svårt sjuka infektionspatienter.

Senast 6 timmar efter identifiering och stabilisering bör patienten utvärderas [10] för att man ska kunna bedöma om behandlingsmålen är uppfyllda (Fakta 4). Blodgas med laktat kontrolleras om första provtagningen visade patologiska värden liksom vid behov övriga prov, t ex koagulationsprov. Fortsatt antibiotikadosering justeras för eventuell njurpåverkan. Man bör vidare ta ställning till om dränering av infektionsfokus är indicerad.

Intensivvård vid svår sepsis

Intensivvårdens uppgift är att behandla patienter med allvarlig akut svikt av vitala funktioner. Framför allt har man på intensivvårdsavdelning unika möjligheter att övervaka och behandla cirkulatorisk och respiratorisk svikt. Gränsdragningen för vilka sepsispatienter som bör erbjudas intensivvård är ofta svår, och bedömningen försvaras ytterligare av att högriskpatienter måste identifieras på ett tidigt stadium för att insatserna ska få optimal effekt. I Fakta 5 ges förslag på fynd som bör föranleda kontakt med intensivvårdsläkare.

I många fall av allvarliga infektioner är den kliniska bilden inte helt entydig, och ställningstagandet till intensivvård måste då grunda sig på en komplex värdering, som utöver direkta sepsissymtom också innefattar bedömning av infektionsfokus och hänsynstagande till underliggande sjukdomar och patientens immunologiska status. Bedömningen måste också ta hänsyn till kvaliteten på den vård som kan erbjudas patienten utanför intensivvårdsavdelning. Grundregeln är att man på akutintag och vårdavdelningar bör vara liberal med att tidigt kontakta intensivvårdsläkare för diskussion kring vårdinsatser och vårdnivå för patienter med misstänkt eller säkerställd svår sepsis/septisk chock.

Kvalitetsmål

Programgruppen har formulerat 8 kvalitetsmål (Fakta 6) för omhändertagandet av patienter med svår sepsis, vilka vi anser bör vara grundläggande i all akutsjukvård. Varje sjukhus måste ta ansvar för att dessa mål uppfylls och därmed också skapa de förutsättningar som är nödvändiga för att nå målen. Målen kan också ligga till grund för den kvalitetskontroll av sepsisvården som bör göras fortlöpande på varje akutsjukhus. Vårdprogrammet som refereras i denna artikel är avsett som en hjälp att uppnå dessa kvalitetsmål.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Samtliga författare har ingått i programgruppen som på Svenska infektionsläkarföreningens uppdrag utarbetat vårdprogrammet »Svår sepsis och septisk chock – tidigt identifiering och initial*

handläggning», som denna artikel baseras på. Dessutom har Magnus Brink, Göteborg; Peter Lanbeck, Malmö; Lars R Ljungström, Skövde;

Gisela Otto, Lund; Jesper Svefors, Jönköping; och Tomas Vikerfors, Västerås, medverkat i programgruppen.

REFERENSER

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
2. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med.* 2006;24:553-9.
3. Lala HM, Mills GD, Barratt K, Bonning J, Manikkam NE, Martin D. Meningococcal disease deaths and the frequency of antibiotic administration delays. *J Infect.* 2007;54:551-7.
4. Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Diaz-Martín A, Lepe-Jiménez JA, Iraurgi-Arcarazo P, Jiménez-Alvarez R, et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:185-92.
5. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38:1045-53.
6. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in emergency department sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003;31:670-5.
7. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637-42.
8. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:60-6.
9. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious disease specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2008;36:283-90.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
11. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:S451-4.
12. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112:492-8.
13. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991;19:1352-6.
14. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ.* 2005;173:1054-65.